

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06001717 A

(43) Date of publication of application: 11.01.94

(51) Int. Cl

A61K 9/46
A23L 2/40
A61K 7/50
A61K 47/02
A61K 47/04
A61K 47/12

(21) Application number: 04183019

(22) Date of filing: 17.06.92

(71) Applicant: WAKO PURE CHEM IND LTD

(72) Inventor: KODERA HIROMASA
HIRATSUKA SHIGERU

(54) NEW PROCESS FOR PRODUCING FOAMABLE
TABLET

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a foamable tablet having quick disintegrating and foaming property and excellent aging stability by using an alkali metal halide as a forming, lubricating and binding agent, mixing the alkali metal halide with a (bi)carbonate and an organic acid exhibiting solid state at normal temperature and tableting the obtained powdery mixture.

CONSTITUTION: An alkali metal halide such as sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide and potassium bromide is used as a forming, lubricating and binding agent and compounded with a carbonate and/or bicarbonate (e.g. sodium carbonate) used as a main agent and an organic acid exhibiting solid state at normal temperature (especially preferably citric acid, tartaric acid,

succinic acid, maleic acid or ascorbic acid). The obtained powdery mixture is tableted to obtain the objective foamable tablet. The compression moldability can be improved by the use of the alkali metal halide in the production process.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-1717

(43)公開日 平成6年(1994)1月11日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/46		7329-4C		
A 2 3 L 2/40				
A 6 1 K 7/50		9283-4C		
47/02	Z	7433-4C		
47/04	Z	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全5頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平4-183019

(71)出願人 000252300

和光純薬工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番2号

(22)出願日 平成4年(1992)6月17日

(72)発明者 小寺宏征

三重県三重郡菰野町大字大強原2613番地の

2 和光純薬工業株式会社三重工場内

(72)発明者 平塚茂

三重県三重郡菰野町大字大強原2613番地の

2 和光純薬工業株式会社三重工場内

(54)【発明の名称】 発泡性錠剤の新規な製造方法

(57)【要約】

【構成】本発明は、主剤と、炭酸塩又は/及び炭酸水素塩と、常温で固体の有機酸と、ハロゲン化アルカリとを含んで成る混合粉末を打錠し錠剤化することを特徴とする発泡性錠剤の製造方法の発明である。

【効果】本発明の製造方法は、従来の方法により発泡性錠剤を製造した場合に生じていた、例えば製造時にステッキングが生じたり、得られる発泡性錠剤の崩壊発泡性が不良となったり、主剤が経時に不安定化する等の問題を生じさせることなく発泡性錠剤を製造し得るという効果を奏するものであり、斯業に貢献するところ大なる発明である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】主剤と、炭酸塩又は／及び炭酸水素塩と、常温で固体の有機酸と、ハロゲン化アルカリとを含んで成る混合粉末を打錠し錠剤化することを特徴とする発泡性錠剤の製造方法。

【請求項2】ハロゲン化アルカリが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、臭化ナトリウム又は臭化カリウムである請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】常温で固体の有機酸が、クエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸及びアスコルビン酸からなる群より選ばれた少なくとも1種である、請求項1又は2に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の利用分野】本発明は、医薬品、体外診断用医薬品、清涼飲料用錠剤、入浴剤等に利用される発泡性錠剤の製造方法に関する。

【0002】

【発明の背景】発泡性錠剤は、水と反応して炭酸ガスを発生する性質を有する錠剤であり、その特徴は、主たる薬剤や薬品（通常、主剤と呼ばれる。）以外に、炭酸塩又は炭酸水素塩と、クエン酸や酒石酸等の有機酸を主成分として含有している点にある。また、この発泡性錠剤は、これら主成分に、更に賦型剤、滑沢剤、結合剤等を適宜添加、混合した後、打錠して製造される。

【0003】発泡性錠剤の製法は、一般の錠剤と同じように乾式法と湿式法の2通りに大別され、夫々の製法の概略は下記の如くである。

・乾式法

主剤、炭酸塩又は炭酸水素塩、有機酸、要すれば賦型剤、滑沢剤等を混合、粉碎し、得られた粉末をそのまま打錠して発泡性錠剤を製造する方法。

・湿式法

主剤、炭酸塩又は炭酸水素塩、有機酸、要すれば賦型剤、滑沢剤等を混合、粉碎し、得られた粉末を、例えばポリエチレングリコール等の結合剤を含むエタノール溶液等で湿潤させた後、顆粒とする。得られた顆粒を、乾燥、整粒し、それを打錠して発泡性錠剤を製造する方法。

【0004】しかしながら、何れの方法を利用する場合でも、発泡性錠剤の製造には問題が多い。即ち、主剤、炭酸塩又は炭酸水素塩、及び有機酸のみを含む組成物は、圧縮成型性に乏しいという性質を有しているので、強い圧縮条件下で該製造を行うと、ステッキング（杵への付着による錠剤表面の欠損）が生じ易くなると言う問題を有している。しかも、このような問題を解決するための一般的な方法である、滑沢剤等の成型助剤を添加するという方法を利用してもこの問題は解決できない。即ち、乾式法の場合に、このような問題を解決するために一般的に用いられる例えばステアリン酸マグネシウムや

タルク等の滑沢剤を用いて発泡性錠剤を調製すると、得られた錠剤を水に溶解したときに不溶物が残るという問題が生じるし、また、湿式法の場合に、このような問題を解決するために一般的に用いられる例えばポリエチレングリコール等を用いて発泡性錠剤を調製すると、得られる発泡性錠剤の崩壊発泡性（錠剤を水に添加した際に炭酸ガスを発生しながら錠剤成分が水に溶解する性質）が不良となったり、主剤が経時に不安定化する等の問題が生じるのである。

10 【0005】また、ステッキングを回避するためには、圧縮の程度を低下させて錠剤を製造すればよいのであるが、この場合には、強度が弱く且つ摩擦度が大きい錠剤しか得られないで、この方法も好ましい解決方法とはいひ難い。

【0006】更に、上記した2つの方法の内、乾式法には、例えば錠剤成型に供する粉末の成分によっては、粉末の流動性が悪くなつて、得られる錠剤の重量のバラツキが大きくなると言う問題点が、また、湿式法には、顆粒製造時に用いられる有機溶媒中に含まれる水分によつて或は顆粒製造工程で吸湿することにより、錠剤中の成分が変成し、経時安定性が不良となり易いと言う問題点がある。従つて、このような問題が生じない発泡性錠剤の製造方法の開発が望まれている状況にある。

【0007】

【発明の目的】本発明は、上記した如き状況に鑑み成されたもので、発泡性錠剤製造時の圧縮成型性が良好で、且つ速やかな崩壊発泡性と良好な経時安定性を兼備した発泡性錠剤の製造方法を提供することをその目的とする。

【0008】

【発明の構成】本発明は、主剤と、炭酸塩又は／及び炭酸水素塩と、常温で固体の有機酸と、ハロゲン化アルカリとを含んで成る混合粉末を打錠し錠剤化することを特徴とする発泡性錠剤の製造方法の発明である。

【0009】即ち、本発明者らは、発泡性錠剤に於ける上記した如き問題点を解決すべく鋭意研究の結果、例えば塩化ナトリウム、臭化カリウム等のハロゲン化アルカリが、発泡性錠剤製造時の賦型剤、滑沢剤及び結合剤として優れた性質を有していることを見出し、これを賦型剤、滑沢剤又は結合剤として用いて発泡性錠剤を製造した場合には、製造時の圧縮成型性が良好で、且つ速やかな崩壊発泡性と良好な経時安定性を兼備した発泡性錠剤を製造し得ることを見出し、本発明を完成するに至つた。

【0010】本発明に係るハロゲン化アルカリとしては、例えば塩素原子、臭素原子、沃素原子、弗素原子等のハロゲン原子と例えばリチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子等のアルカリ金属とから成る塩類であれば、特に限定されることなく挙げられるが、入手の容易さや取扱の簡便さの面から塩化ナトリウム、塩化カリ

ウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム等が好ましく挙げられる。尚、これらの塩類は単独で用いても、2種以上適宜組み合わせて用いても何れにてもよい。

【0011】本発明に係る炭酸塩又は炭酸水素塩としては、通常発泡性錠剤を調製する際に用いられるものであれば特に限定されることなく挙げられる。より具体的には、例えばアンモニウム塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩等が好ましく挙げられる。尚、これらの塩は単独で用いても、2種以上適宜組み合わせて用いても何れにてもよい。

【0012】本発明に係る常温で固体の有機酸としては、通常発泡性錠剤を調製する際に用いられるものであれば特に限定されることなく挙げられる。より具体的には、例えばクエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸等が好ましく挙げられる。尚、これら有機酸は単独で用いても、2種以上適宜組み合わせて用いても何れにてもよい。

【0013】本発明に係る発泡性錠剤中に保持し得る主剤としては、共存する他の成分によりその安定性が劣化する性質を有していなければ、特に限定されることなく挙げられる。より具体的には、例えばo-フェニレンジアミン・2HCl、3,3'-ジアミノベンジジン・4HCl等の臨床検査の分野に於いて用いられる色素類、例えばp-ニトロフェニルリン酸2Na・6H₂O、フェニルリン酸2Na・2H₂O等の酵素活性測定用基質、薬剤等が好ましく挙げられる。

【0014】本発明の製造方法により発泡性錠剤を製造するには、例えば以下の如く行えばよい。即ち、例えばボールミル混合機等を使用して、炭酸塩又は/及び炭酸水素塩と、有機酸と、発泡性錠剤中に含有させたい薬剤や薬品（主剤）と、ハロゲン化アルカリとを、混合、粉碎し、得られた混合粉末を、通常錠剤を製造するに使用する打錠機を使用して錠剤とすることにより、発泡性錠剤が容易に得られる。

【0015】本発明の製法方法により得られる発泡性錠剤に於いて、例えば炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸或は主剤等の錠剤中の含量やこれらの含量比は、通常の発泡性錠剤中に含まれている程度であれば特に限定されず、製造する発泡性錠剤に要求される崩壊発泡性（溶解速度）や溶解時のpH等を勘案して適宜決定すればよい。また、本発明の製造方法に於いて賦型剤、滑沢剤、結合剤等として用いられるハロゲン化アルカリの含量としては、通常の発泡性錠剤中の賦型剤、滑沢剤、結合剤等の使用含量の範囲内であれば特に限定されないが、該錠剤中の含量として通常5～30W/W%、好ましくは5～20W/W%の範囲となるように用いられる。

【0016】本発明の製造方法に於いて用いられる各原料は、加熱処理、減圧乾燥処理等により事前に充分に乾燥されていることが望ましい。即ち、元来発泡性錠剤は

水と反応して炭酸ガスを発生する性質を有するものであるので、その製造に使用する原料中に水が含まれていた場合には、該錠剤製造中にガス産生反応が進行し、その結果得られた発泡性錠剤の経時安定性が不良となる場合があるからである。尚、ハロゲン化アルカリは、含まれている不純物の種類により潮解性となっている場合もあるので、特に注意が必要である。

【0017】また、本発明の発泡性錠剤には、その崩壊発泡性や経時安定性に影響を与えない範囲であれば、一般の錠剤を調製する際に用いられる矯味・矯臭剤、安定化剤、賦型剤、滑沢剤等が適宜含まれていてもよいことは言うまでもない。以下に実施例、実験例等を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【0018】

【実施例】

実施例1. o-フェニレンジアミン・2HCl (O P D) 13g、炭酸ナトリウム 15g、コハク酸29g及び塩化ナトリウム 6gを、ボールミル混合機に投入し、混合、粉碎し

20 得られた粉末を打錠機（菊水製作所製）により錠剤（63mg/1錠、直径5mm）化して、発泡性錠剤を得た。上記方法により得られた錠剤50錠の重量測定結果を統計処理した結果、及び錠剤50錠中のO P D含量を統計処理した結果を以下に示す。尚、錠剤中のO P D含量の定量は、文献記載の方法（分析化学便覧 改訂三版、日本分析化学会編、丸善(株)、546頁、昭和56年9月20日発行）に準じて行った。

・重量測定結果

・平均値 62.19mg。

・標準偏差 (SD) 0.75mg。

・変異係数 (CV) 1.21%。

・O P D含量定量結果

・平均値 10.05mg。

・標準偏差 (SD) 0.228mg。

・変異係数 (CV) 2.27%。

この結果から明らかに、本発明の方法により得られる発泡性錠剤に於いては、錠剤間の重量変動や主剤（O P D）含量の変動が殆どないことが判る。

【0019】実施例2. O P D 13g、炭酸ナトリウム 15g、コハク酸 29g及び臭化ナトリウム 6gを、ボールミル混合機に投入し、混合、粉碎した。得られた粉末を打錠機（菊水製作所製）により錠剤（63mg/1錠、直径5mm）化して、発泡性錠剤を得た。上記方法により得られた錠剤50錠の重量測定結果を統計処理した結果、及び錠剤50錠中のO P D含量を統計処理した結果を以下に示す。尚、錠剤中のO P D含量の定量は、文献記載の方法（分析化学便覧 改訂三版、日本分析化学会編、丸善(株)、546頁、昭和56年9月20日発行）に準じて行った。

・重量測定結果

- ・平均値 62.71mg。
- ・標準偏差(SD) 0.67mg。
- ・変異係数(CV) 1.06%。
- ・O P D含量定量結果
- ・平均値 10.06mg。
- ・標準偏差(SD) 0.28mg。
- ・変異係数(CV) 2.80%。

この結果から明らかな如く、本発明の製造方法により得られる発泡性錠剤に於いては、錠剤間の重量変動や主剤(O P D)含量の変動が殆どないことが判る。

【0020】参考例 湿式法による発泡性錠剤の調製 O P D 13g、炭酸ナトリウム 15g、コハク酸 29g及び乳糖 5gとを、ポールミル混合機に投入し、混合、粉碎した。得られた粉末を、ポリエチレングリコール6000

(和光純薬工業(株)製)の10%エタノール溶液を用いて練合した後、これを、32メッシュの篩を用いた押し出し造粒法により造粒し、真空乾燥した。得られた顆粒を篩にかけ、80メッシュ篩に残る細粒顆粒を得た。この顆粒を打錠機(菊水製作所製)により錠剤(63mg/1錠、直徑5mm)化して、発泡性錠剤を得た。上記方法により得られた錠剤50錠の重量測定結果を統計処理した結果、及び錠剤50錠中のO P D含量を統計処理した結果を以下に示す。尚、錠剤中のO P D含量の定量は、文献記載の方法(分析化学便覧 改訂三版、日本分析化学会編、丸善(株)、546頁、昭和56年9月20日発行)に準じて行った。

・重量測定結果

- ・平均値 62.50mg。
- ・標準偏差(SD) 1.56mg。

* ・変異係数(CV) 2.50%。

- ・O P D含量定量結果
- ・平均値 9.90mg。
- ・標準偏差(SD) 0.30mg。
- ・変異係数(CV) 3.02%。

この結果から明らかな如く、湿式法により調製された発泡性錠剤に於ける錠剤間の重量変動や主剤(O P D)含量の変動は、本発明により製造された発泡性錠剤に於けるそれに比較して明らかに大きいことが判る。

10 【0021】実験例1. 下記表1に記載の原料処方(A～E)に基づいて、実施例1と同様の操作法により発泡性錠剤を調製した。各原料処方で錠剤を100錠製造した場合のステッキングの発生数、得られた錠剤の崩壊発泡性試験及び安定性試験を行った結果を表1に併せて示す。また、表1には、参考例(湿式法)と同じ原料処方で且つ参考例と同様の操作法により発泡性錠剤100錠を調製した場合のステッキングの発生数、得られた錠剤の崩壊発泡性試験及び安定性試験を行った結果も併せて示した。尚、錠剤の崩壊発泡性試験及び安定性試験の操作法は以下の通り。

・崩壊発泡性試験

10mlの水を入れた試験管に、室温(25°C)下に所定の錠剤1錠を投入し、投入直後から発泡が終了するまでに要する時間(分)を測定した。

・安定性試験

調製後、冷蔵(4°C)にて1年間保存前後に於ける錠剤中のO P D含量の変化の有無を調査した。尚、O P D含量の測定方法は、実施例1と同様に行った。

【表1】

表1

原料処方	A	B	C	D	E	参考例
O P D(g)	13	13	13	13	13	参考例の処方と同じ
炭酸ナトリウム(g)	15	15	15	15	15	
コハク酸(g)	29	29	29	29	29	
塩化ナトリウム(g)	無添加	3	6	12	18	
ステッキング(錠/100錠)	5	2	0	0	0	2
崩壊発泡性試験(分)	1分↓ 不变	1分↓ 不变	1分↓ 不变	2分↓ 不变	2分↓ 不变	2分↑ 不良*
安定性試験						

* : 黄橙色に着色し、O P Dの含量も低下した。

表1の結果から明らかな如く、賦型剤等として塩化ナトリウムを使用することにより錠剤製造時のステッキングを押えることができる事が判る。また、塩化ナトリウムを含有させた場合でも、得られる発泡性錠剤の基本的性質にはほぼ変化がないことも判る。一方、湿式法により調製された発泡性錠剤は、錠剤製造時のステッキング発生件数は少ないものの、崩壊発泡に時間がかかり(2分

1) 且つ保存時の安定性も不良であることが判る。

【0-0-2-2】

【発明の効果】以上述べたことから明らかな如く、本発明の製造方法は、従来の方法により発泡性錠剤を製造した場合に生じていた、例えば製造時にステッキングが生じたり、得られる発泡性錠剤の崩壊発泡性が不良となったり、主剤が経時的に不安定化する等の問題を生じさせることなく発泡性錠剤を製造し得るという効果を奏する

ものであり、斯業に貢献するところ大なる発明である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6
A 61 K 47/12

識別記号 庁内整理番号 F I
Z 7433-4C

技術表示箇所